

El intestino en la patogenia de las espondiloartritis

Eduardo Collantes Estévez

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Córdoba. España.

Introducción

El intestino se ha relacionado con las enfermedades inflamatorias articulares desde hace mucho tiempo, esta relación surgida de la observación clínica se ha ido confirmando con evidencias epidemiológicas que han demostrado afectación intestinal aguda y crónica en pacientes con diferentes formas clínicas de artritis y, por otro lado, afectación articular axial y periférica en pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (EIIC), sobre todo con enfermedad de Crohn (EC) y con colitis ulcerosa (CU). La relación más importante entre ambos trastornos se da en el contexto de las espondiloartritis (Eas), un grupo de enfermedades inflamatorias articulares que comparten no sólo signos y síntomas, sino también mecanismos patogénicos¹, entre estas enfermedades se encuentran las denominadas artritis enteropáticas o artritis de las EIIC (aEIIC)². La evidencia más sólida de la observación clínica parte de la evolución hacia formas de espondiloartritis anquilosante (EA) de pacientes que tras una infección intestinal por bacterias como *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp. o *Salmonella* spp. desarrollan una artritis reactiva (ARe), aunque este proceso puede mostrarse después de 10 o incluso 20 años³.

En el 5 al 10% de pacientes con EA se ha documentado EC o CU, aunque se ha encontrado inflamación subclínica intestinal (ileocolonoscopía) en el 25-49% de los pacientes con EA, y lesiones histopatológicas de intestino en el 50-60% de los pacientes⁴. Estas evidencias han permitido sugerir que un trastorno en la barrera entre el intestino y el sistema circulatorio sanguíneo puede estar involucrado en la patogenia de estas enfermedades.

Tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal (TGI) es una de las mucosas más amplias que constituyen una barrera entre el mun-

do exterior y el medio interno humano, con una superficie estimada entre 250 y 400 m² que recibe más de 60 toneladas de alimentos a lo largo de una vida normal, supone una situación especial de continua exposición a antígenos, microorganismos viables y productos bacterianos. Estructuralmente, la barrera mucosa intestinal está formada por una línea celular epitelial que forma una compleja red de mecanismos inmunológicos organizados en tejido linfóide, y no inmunológicos, que protegen al huésped de patógenos potencialmente peligrosos, en tanto que al mismo tiempo tolera otros microbios «residentes» importantes para la absorción y utilización de nutrientes⁵.

Las células epiteliales intestinales que forman parte de esta barrera mucosa tienen microvellosidades en la zona apical, que forman un borde «en cepillo» diseñado para evitar la penetración de antígenos extraños, simultáneamente estas células expresan receptores de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH-II) que facilitan la presentación del antígeno a las células inmunitarias. También pueden reconocer estructuras microbianas mediante los receptores de superficie denominados TLR (*toll-like receptors*).

Microflora intestinal

La microflora del TGI representa un ecosistema altamente complejo, se supone que está compuesta de más de 50 géneros de bacterias de más de 500 especies diferentes. El intestino del adulto contiene, estimativamente, 10¹⁴ microorganismos viables. Hay autores que consideran al TGI y su microflora como un auténtico órgano con funciones en el sistema inmunitario, síntesis de vitaminas del grupo B y K, modulan la motilidad y las funciones gastrointestinales (digestión y absorción de nutrientes) e inhiben el crecimiento de otros patógenos. Existen pruebas de que la microflora intestinal residente interactúa con muchos componentes de la mucosa y submucosa intestinal con interesantes efectos en la función de las células epiteliales e influye en la función inmunológica de la mucosa y, por tanto, en el sistema de defensa del huésped. También es bien conocido que la microflora intestinal participa del mantenimiento de la respuesta inflamatoria en la enfermedad intestinal inflamatoria no específica, y su

Correspondencia: Dr. E. Collantes Estévez.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía.
Universidad de Córdoba.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: eduardo.collantes.sspa@juntadeandalucia.es

potencial papel en la génesis de otras enfermedades intestinales y no intestinales, tales como síndrome de intestino irritable, cáncer gastrointestinal, diarrea asociada a antibióticos, cirrosis o enfermedades inflamatorias articulares⁶.

Rotura de la barrera mucosa intestinal

La integridad de esta barrera es fundamental para el mantenimiento del equilibrio y simbiosis entre los microbios residentes (microflora intestinal) y el huésped, y está regulada por factores físicos, fisiológicos, inmunes y microbiológicos. La modificación o desequilibrio entre ellos conduce a la ineficacia de las funciones fisiológicas de la barrera, daño en la mucosa, incremento de la permeabilidad intestinal y sobrecrecimiento de agentes patógenos. La microflora indígena proporciona protección contra la infección de ciertos patógenos, este mecanismo denominado «resistencia a la colonización» o «antagonismo bacteriano» representa la capacidad del huésped para impedir la colonización del TGI por microorganismos exógenos. La mucosa del TGI está expuesta a productos bacterianos, mayoritariamente endotoxinas, fenoles, amoníaco e indoles, que dependen del tipo de fermentación que ocurre en el intestino, lo que a su vez depende directamente del tipo de bacterias y de los sustratos presentes⁷.

Muchos factores pueden alterar la microflora intestinal causando «disbiosis», entre los más importantes, el uso de antibióticos, estrés físico y psíquico y algunos tipos de dietas.

Traslación de patógenos

La rotura de la barrera mucosa facilita la invasión del huésped por organismos patógenos, a través de ella, lo que eventualmente produce enfermedad. Traslación se refiere al proceso de migración de microbios viables desde la luz intestinal a localizaciones extraintestinales, generalmente hígado, bazo, torrente circulatorio o sistema reticular macrófago.

Sistema inmunitario de las mucosas

El sistema inmunitario de mucosas está localizado en diferentes sitios anatómicos en los que contactan el medio interno y externo; el TGI es el más importante. El sistema inmunitario que forma la mencionada red se denomina GALT (*gut associated lymphoid tissue*) y está formado básicamente por células B, T y fagocitos que presentan los antígenos a las células epiteliales especializadas (FAE: *follicle associated epithelia*) y coordinan las respuestas inmunitarias que acontecen por la

interacción molecular entre las células inmunitarias y otros componentes de la mucosa intestinal. Muchos patógenos entéricos han desarrollado mecanismos para utilizar el sistema inmunitario del huésped en su beneficio. Bacterias, parásitos y virus consiguen así colonizar, sobrevivir o invadir.

Relación clínica

Entre las espondiloartropatías y las enfermedades inflamatorias intestinales existen, como antes se ha descrito, evidentes relaciones clínicas, con un denominador común a ambas: incremento de la permeabilidad intestinal⁸. Este concepto, hasta hace poco muy aludido en la patogenia de las Eas, hoy día algo más cuestionado por su poca especificidad; si bien es cierto que se encuentra en un alto porcentaje de los familiares de primer grado de pacientes con EA, también lo es que la toma de fármacos (principalmente AINE) o la propia inflamación de la EIIC pueden ser causa de incremento de la permeabilidad, y la exploración más utilizada hasta el momento, la gammagrafía con leucocitos marcados, actualmente está en revisión.

En pacientes con EIIC definida (EC o CU) las manifestaciones reumáticas que clásicamente se han aceptado siguen dos patrones: artritis periférica, generalmente asimétrica y sacroilitis/espondilitis. Más recientemente se ha propuesto dividir las formas periféricas en oligoartritis asimétrica y poliartritis simétrica.

La frecuencia con que se dan las manifestaciones reumáticas en EIIC son variables en función de las distintas series (generalmente no muy numerosas), en general podemos asumir las siguientes cifras: el 4-10% de EA definida; el 28-45% entre los que presentan lumbalgia inflamatoria y sacroilitis entre el 10 y el 23% de los pacientes con EIIC. Datos procedentes de REGISPONSER, la base de datos española⁹, indican que el 61% de los pacientes con EIIC tienen sacroilitis (el 15%, grado II; el 15%, grado III, y el 31%, grado IV). Desde el punto de vista clínico lo más característico y frecuente en la EIIC es la presencia de lumbalgia inflamatoria y sacroilitis asimétrica.

Histológicamente se pueden distinguir dos tipos de inflamación intestinal: aguda, que recuerda la enterocolitis bacteriana, y crónica, muy similar, en ocasiones indistinguible, de la que se observa en la EC, lo que refuerza aún más la relación clínica entre ambas afecciones, que podrían resumirse en las siguientes observaciones:

– La prevalencia de inflamación intestinal en pacientes con EA es mayor entre los que presentan artritis periférica, mientras que las lesiones crónicas intestinales se asocian con signos radiológicos más avanzados de SI y espondilitis y con más erosiones y destrucción articular periférica.

- La remisión de la inflamación articular se asocia con desaparición de la inflamación intestinal, y su persistencia, con empeoramiento.
- La mayoría de los pacientes sin lesiones histológicas o agudas tienen artritis transitorias y los pacientes con lesiones crónicas tienen artritis persistente.
- La inflamación intestinal está ligada a enfermedad articular periférica en EC y Eas, lo que indica un mecanismo patogénico común con manifestaciones en dos órganos distintos.

Aspectos genéticos

La frecuencia de HLA-B27 en EIIC no es superior a la de la población general, mientras que en EA se sitúa entre el 75 y el 95%. Sin embargo, entre los pacientes con EIIC que desarrollan o asocian espondiloartritis la frecuencia se sitúa entre el 25 y el 78%; en España es el 40%. Por otro lado, el gen *CARD15*, de gran interés en EIIC porque incrementa el riesgo de desarrollo de enfermedad de Crohn, se encuentra también asociado a la sacroilitis en estos pacientes (el 78 frente al 48% de los pacientes con EC sin sacroilitis). No se ha demostrado que *CARD15* esté relacionado con EA u otras Eas.

Estos datos indican que en la inflamación intestinal, como la que se encuentra en la EIIC, HLA-B27 parece tener menor relevancia que en EA, mientras que *CARD15* influye en el desarrollo de sacroilitis en pacientes con EIIC, independiente de HLA-B27.

Aspectos inmunopatológicos

Algunas evidencias aseguran una importante relación entre los mecanismos inmunitarios que subyacen en la patogenia de la EA/Eas y EIIC (EC y CU).

El incremento en la expresión de la molécula de adhesión E-cadherina (una glucoproteína transmembrana que se localiza preferentemente en zonas de unión de epitelios normales) favorece la expresión clínica de EIIC. En Eas la expresión de complejo E-cadherina/catenina es normal en zonas no inflamadas, pero está incrementada en zonas con inflamación activa, imitando la situación de la EC. E-cadherina es también ligando de $\alpha E\beta 7$ (integrina) de células T intraepiteliales, por lo que E-cadherina podría también inducir cambios en la población linfocitaria de la mucosa intestinal en Eas; $\alpha E\beta 7$ está sobreexpresado en EC y en Eas.

La EC y las Eas se asocian con mayor número de macrófagos CD68+ en la mucosa intestinal inflamada. También la EC y las Eas (no CU) tienen mayor número de macrófagos que expresan CD163 (receptor *scavenger*).

En ambas enfermedades se ha demostrado un descenso de la respuesta Th1. Estos hallazgos indican identidad inmunológica entre ambos procesos sobre todo respecto de la respuesta inmunitaria innata.

Modelos animales

Entre las evidencias más claras de la relación intestino-articulaciones destacan las aportadas por los modelos animales y entre ellos, sobre todo, la rata transgénica (HLA-B27/human b2-microglobulina) de Joel Taurog¹⁰, que desarrolla espontáneamente una enfermedad similar a Eas, y afecta al tracto gastrointestinal, las articulaciones periféricas y axiales, el aparato genitourinario masculino, la piel, las uñas y el corazón. La mayor afectación está en el intestino, lo que indica que es allí donde se inicia y perpetúa el proceso, posteriormente se demostró que tal expresión se inhibe en situaciones de asepsia, esto sugiere un papel patogénico a los microorganismos del medio ambiente o intestinales.

Hipótesis

Poblaciones de células T específicas reconocen antígenos bacterianos en el intestino y posteriormente recirculan entre el intestino y las articulaciones periféricas donde son reactivadas por antígenos bacterianos o por péptidos que producen reacciones cruzadas. La recirculación de linfocitos (intestino-sinovial) que podría explicar, al menos en parte, la localización en Eas y enfermedad de Crohn está soportada por estudios inmunológicos:

- Moléculas de adhesión involucradas en la mensajería de los linfocitos T entre el intestino y la sinovia.
- LT intestinales de pacientes con EIIC tienen alta afinidad con vasos sinoviales por medio de receptores y sus ligandos endoteliales ($\beta 7$ integrinas) y MadCAM-1, VCAM-1 y E-cadherina.
- Se ha identificado una expansión idéntica de células T en la mucosa del colon y en la sinovia de pacientes con Eas enterogénica.

Un defecto en la respuesta Th1 de la mucosa puede disminuir la defensa contra bacterias intracelulares y contribuir al descenso de la tolerancia inmunitaria contra antígenos bacterianos:

- Bajas secreciones de TNF (no otras citocinas) correlacionan con la cronicidad de la ARE.
- La persistencia bacteriana puede inducir inflamación tisular por estimulación directa de células inflamatorias como monocitos, macrófagos y neutrófilos y también por células epiteliales intestinales (inmunidad innata).

Esta atractiva hipótesis queda por demostrar; la secuencia de eventos que la avalan se podría resumir: «Las células de la respuesta innata como macrófagos reconocen los patógenos microbianos mediante sus receptores *toll-like* (TLR) e inician una rápida y completa respuesta inmunitaria no específica».

Tras la unión a lipoproteínas bacterianas (TLR2), endotoxinas (TLR4), flagelinas (TLR5) y dinucleótidos bacterianos (TLR9) o a proteínas *heat shock*, los TLR inician una cascada que induce activación de NF- κ B, estrés oxidativo, producción de citocinas inflamatorias y apoptosis. TLR2 y TLR4 están aumentados significativamente en sinovial de las Eas y no en la AR. El tratamiento con anti-TNF los reduce muy significativamente.

CD163 (que se expresa en macrófagos) está aumentado en la EC y las Eas y también en sinovial de Eas B27+ (y no en AR).

Bibliografía

1. Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys E. Immune linkages between inflammatory bowel disease and spondyloarthropathies. *Curr Op Rheumatol.* 2002;14:342-7.
2. Mielants H, De Keyser F, Baeten D, Van Den Voch F. Gut Inflammation in the spondyloarthropathies. *Cur Rheum Reports.* 2005;7:188-94.
3. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheumatic Dis Clin N Amer.* 1998;24:737-51.
4. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice and Research Clin Rheum.* 2006;3:451-71.
5. Acheson DWK, Luccioli S. Mucosal immune responses. *Best Pr Res Clin Gast.* 2004;18:387-404.
6. Hill Gaston JS. Host-infectious agent interactions in the pathogenesis of rheumatic disease. *Cur Op Rheumatol* 2004;16:371-3.
7. Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: A review. *Alt Med Rev.* 2004;9:180-94.
8. Smith JA, Marker-Herman E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. Current concepts. *Best Pract Res Clin Rheum.* 2006;3:571-91.
9. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernandez-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain. Description of the first national registry (Regisponser). *Rheumatology* (en prensa).
10. Hammer RE, Marka SD, Ricardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β 2 microglulin: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* 1990;63:109-12.